Ketimine aus Hydroxyanthrachinonen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Sigrid Gedeon

aus Tetschen-Bodenbach/CSSR

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0082

Ketimine aus Hydroxyanthrachinonen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Sigrid Gedeon

aus Tetschen-Bodenbach/CSSR

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.Juli 1970
Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr.H.Auterhoff
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

Fotodruck PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

Meinen Eltern

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Auterhoff,
danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anregung und die Unterstützung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Problemstellung 3

Durchführung der Arbeit

1. Isolierung einer neuen Verbindung aus Ansätzen der Bornträger-Reaktion 4
2. Konstitutionsermittlung
   a) Reaktionen des Frangulaemodins in alkalischer Lösung 6
   b) Stickstoffhaltige Hydroxyanthrachinone 7
   c) Diskussion der Reaktion der Carbonylgruppe der Anthrachinone 10
3. Allgemeine Darstellung der Ketimine 12
4. Reaktionen des Istizinketimins 13
5. Ketimine verschiedener Hydroxyanthrachinone 17
6. IR-Spektren 22
7. UV-Spektren 26
8. Auswirkung der Ketiminbildung auf die Gehaltsbestimmung der Anthrachinondrogen des DAB 7 29

Zusammenfassung 41

Beschreibung der Versuche 43

Einleitung

Zum Nachweis und zur Gehaltsbestimmung anthrachinonhaltiger Drogen wenden das DAB 7 und andere Arzneibücher die Farbreaktion nach Bornträger an. Diese beruht darauf, daß Hydroxyanthrachinone mit Laugen eine Rotfärbung geben. Diese können sowohl in reiner Form in der Droge vorliegen, als auch als Glykoside, die bei der Hydrolyse gespalten werden. Bornträger[1] benutzte diese Reaktion speziell zum Nachweis aloehaltiger Zubereitungen.

Die Bornträgerreaktion wurde eigentlich bereits 1814 von Henry père und Guibourt[2] entdeckt, die einen Ätherauszug des Rhabarbers mit Alkali schüttelten. Es werden jedoch in den meisten Handbüchern der Pharmakognosie weder diese Originalarbeit noch irgendwelche Modifikationen davon beschrieben[3]. 1833 erwähnte Geiger[4] die Rotfärbung von Drogenauszügen mit Alkalien und vermutete einen Zusammenhang zwischen den wirksamen Inhaltsstoffen und der Farbstoffbildung.

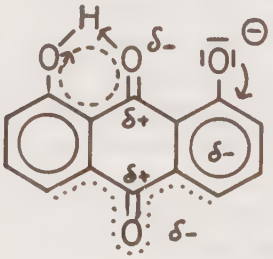
In der Folgezeit wurde die Rotfärbung wiederholt[5)6)7)], vor allem als mikrochemischer Nachweis der Anthrachinondrogen in der Pharmakognosie, beschrieben.

---

1) H.Bornträger, Z.analyt.Chem. 19, 165 (1880)
und Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 17, 140 (1880)
2) A.Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie Band II (1927) S. 1364
3) J.W.Fairbairn, Pharmac.J. 148, 198 (1942)
4) Ph.L.Geiger, Ann.Pharmac. 8, 47 (1833)
5) W.Kubicki, Z.analyt.Chem. 13, 67 (1874)
W.Kubicki, Pharmac.Ztschr.f.Russland 15, 449 (1873)
6) Dragendorff: Beiträge zur gerichtlichen Chemie einzelner organischer Gifte von Dr.G.Dragendorff, St.Petersburg 1872
7) Warren de la Rue und H.Müller, J.chem.Soc. (London) 10, 304 (1858)

Warin[8] und Tschirch[9] bauten die Bornträgerreaktion zur kolorimetrischen Wertbestimmungsmethode aus. In den folgenden Jahren wurden sowohl die Extraktionsmethoden als auch die Hydrolysemittel ohne wesentliche Veränderung der eigentlichen Bestimmungsmethode vielfach variiert. So schreibt auch das DAB 7 zur Gehaltsbestimmung eine Konventionsmethode vor, bei der die Gesamtheit der Anthraglykoside erfaßt wird[10]. Hierbei wird die Extinktion der Rotfärbung, die durch Laugenzusatz entsteht, photometrisch bestimmt.

Der Mechanismus der Farbbildung wurde am Modell des 1.8-Dihydroxyanthrachinons (Istizin^{R}) von Boehme[11] eingehend untersucht. Bei Zugabe von Lauge zu dieser Verbindung wird zunächst nur eine Hydroxylgruppe ionisiert. Durch den Elektronenschub des Phenolations wird die Chelatbindung der anderen Hydroxylgruppe mit der Carbonylgruppe unter Ausbildung eines quasiaromatischen Zustandes verstärkt. Gleichzeitig wird die Mesomerie der beiden aromatischen Ringe über die freie Carbonylgruppe intensiviert.



---

8) Warin, J.pharmac. 21, 253 (1905)

9) A.Tschirch, Pharmac.Post 9 (1901); Pharmac.Post 12 (1904)

10) H.Auterhoff und R.Sachdev, Dtsch.Apotheker-Ztg. 102, 921 (1962)

11) K.Boehme, Diss. Tübingen 1968

Die Intensität der Rotfärbung ist abhängig von der Anzahl und der Stellung der Hydroxylgruppen. Andere Substituenten und Faktoren wie Licht, Reaktionszeit und Laugenkonzentration beeinflussen ebenfalls die Intensität der Färbung.

Problemstellung

Setzt man zu der roten alkalischen Lösung eines Hydroxyanthrachinons Säure hinzu, so fällt das Hydroxyanthrachinon wieder aus. Bei der Ausführung der Bornträgerreaktion beim Frangulaemodin mit einem Laugengemisch aus Natriumhydroxid und Ammoniak und Erhitzen auf dem Wasserbad zeigte sich jedoch, daß beim Ansäuern der alkalischen Lösung neben dem Ausgangsstoff eine im sauren Milieu stabile, rote Verbindung ausfiel, die sich im Gegensatz zu Frangulaemodin nicht mit Äther ausschütteln ließ. Ziel dieser Arbeit sollte sein, die Struktur dieser Verbindung aufzuklären und deren Auswirkung auf die Gehaltsbestimmung des Arzneibuchs festzustellen.

Durchführung der Arbeit

1. Isolierung einer neuen Verbindung Substanz I aus Ansätzen der Bornträgerreaktion.

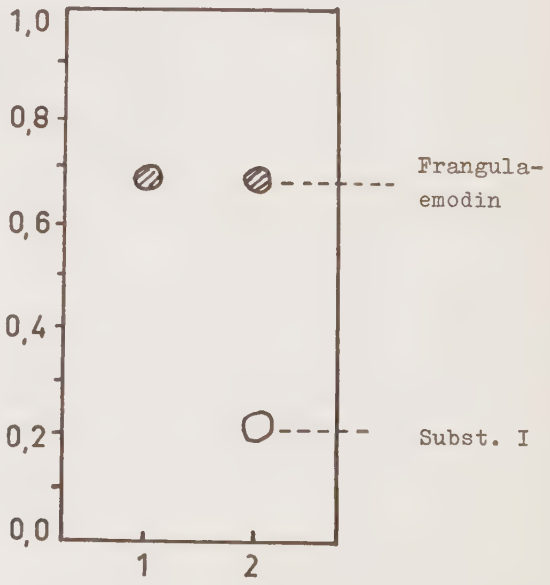
Reines Frangulaemodin wurde in Laugengemisch (NH_3/NaOH) eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte rote Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Es fiel ein roter flockiger Niederschlag aus. Die saure, wäßrige Lösung wurde in einem Scheidetrichter wiederholt mit Isobutanol ausgeschüttelt. Der rote Niederschlag ging vollständig in das Isobutanol über. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das im Rückstand enthaltene unveränderte Frangulaemodin mit Äther ausgewaschen. Die Ausbeute an Substanz I betrug 60% der Einwaage an Frangulaemodin. Versuche, die Ausbeute durch Veränderung der Temperatur, der Zeit des Erhitzens oder durch Einleiten von Luft zu erhöhen, blieben erfolglos.

Abb. 1: DC des Isobutanolauszugs

Kieselgel G Merck
Fließmittel A

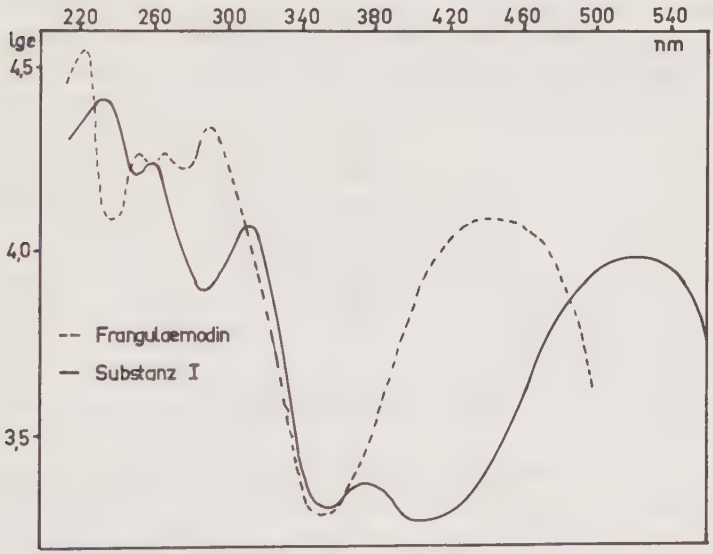
1. Frangulaemodin
2. Isobutanolauszug

Im Tageslicht:
◍ = orange
○ = rot



Die braunrote, amorphe Substanz wurde zur Reinigung aus viel Aethanol umgefällt. Sie ist schwerlöslich bis unlöslich in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln. Gering ist die Löslichkeit in Aceton, Methanol, Isobutanol, Amylalkohol, Dimethylsulfoxid, Formamid, Piperidin und Pyridin. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich Substanz I mit roter Farbe, in Alkali unvollständig mit violetter Farbe. Der Schmelzpunkt liegt über 350°.

Abb. 2: Absorptionskurven von Frangulaemodin und von Substanz I in Methanol



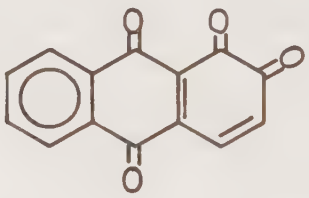
2. Konstitutionsermittlung

a) Reaktionen von Frangulaemodin in alkalischer Lösung

Zu diskutieren war für die Umsetzung des Frangulaemodins mit Laugengemisch die eventuelle Bildung von Naphthodianthronen, von "Polychinonen" oder Dimeren der Art des Skyrins.

Die Bildung von hypericinähnlichen Substanzen erfolgt über das Anthron. Anthrone werden leicht in alkalischer Lösung durch Luftsauerstoff oxidiert. Neben Anthrachinonen können Naphthodianthrone, die sich in Alkali ebenfalls rot oder violett färben, entstehen[12]. Die Bildung hypericinähnlicher Verbindungen konnte aber ausgeschlossen werden, da die Elementaranalyse der Substanz I erheblich abweichende Werte brachte.

Die Oxidation des Anthrachinons zu einem "Polychinon", wie dies z.B. vom Alizarin bekannt ist, kam nicht in Betracht, da



Alizarintetrachinon

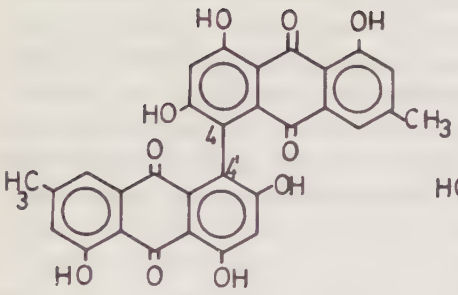
solche Verbindungen äußerst labil sind[13].

Weiterhin bestand die Möglichkeit einer oxidativen Dimerisierung am C-4. Solche Verbindungen, wie Skyrin oder Isoskyrin, sind vorwiegend aus Flechten bekannt und bestehen aus zwei Molekülen Frangulaemodin.

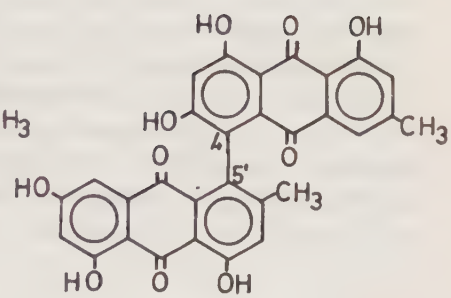
---

12) W.Kussmaul und B.Becker, Helv.chim.Acta 30, 59 (1947)

13) J.Houben, Das Anthracen und die Anthrachinone G.Thieme Verlag Leipzig 1929 S. 227



Skyrin



Isoskyrin

Isoskyrin wurde in geringer Ausbeute (3%) von Ikekawa[14] durch Einleiten von Sauerstoff in eine alkalische Lösung von Frangulaemodin gewonnen. Isoskyrin ist eine dunkelrote Verbindung, die bis 350° nicht schmilzt. Sie läßt sich durch Natriumdithionit wieder quantitativ in zwei Moleküle Frangulaemodin spalten. Reduktionsversuche gelangen mit Substanz I aber nicht, die Substanz blieb unverändert. Die Absorptionsmaxima im sichtbaren Bereich liegen bei Skyrin und Isoskyrin bei 450 bzw. 462.5 nm, bei Substanz I bei 530 nm. Isoskyrin und Skyrin geben mit konzentrierter Schwefelsäure eine charakteristische Grünfärbung; Substanz I jedoch eine Rotfärbung.

b) Stickstoffhaltige Hydroxyanthrachinone

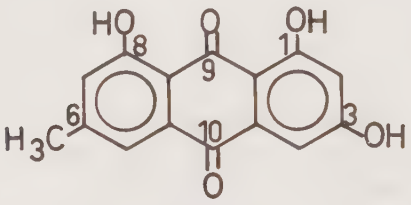
Bei Versuchen, die Ausbeute an Substanz I zu erhöhen, stellten wir fest, daß in Laugen ohne Ammoniakzusatz die Bildung der Substanz I ausblieb, und beim Ansäuern der erhitzten natronalkalischen Lösung von Frangulaemodin erhielten wir den Ausgangsstoff unverändert zurück.

---

14) Tetsuro Ikekawa, Chem.pharmac.Bull. (Tokyo) 11, 749 (1963)

Die Produkte, die bei der Umsetzung in Gegenwart von Ammoniak erhalten worden waren, wurden auf Stickstoff nach Lassaigne geprüft; die Prüfung fiel positiv aus.

Weiterhin stellten wir fest, daß die Bildung einer roten Verbindung auch bei anderen Hydroxyanthrachinonen erfolgte, wenn sie mit Laugengemisch erhitzt werden. Bisher hatten wir angenommen, daß diese rote Verbindung nur beim Frangulaemodin entsteht und ihre Bildung auf die zusätzliche Hydroxylgruppe am C-3 zurückzuführen sei.



Frangulaemodin

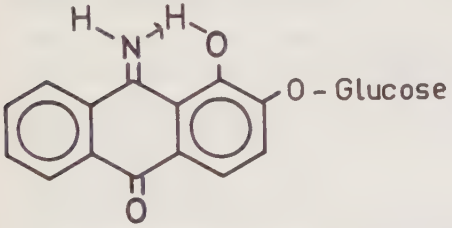
Da 1.8-Dihydroxyanthrachinon in größeren Mengen zur Verfügung stand und leichter zu reinigen war als Frangulaemodin, wurden die weiteren Untersuchungen insbesondere an dieser Substanz ausgeführt. Bei der Umsetzung von 1.8-Dihydroxyanthrachinon (= Istizin^{R}) mit Laugengemisch, analog Frangulaemodin, entstand ebenfalls ein roter, stickstoffhaltiger Farbstoff (Substanz II).

Der Elementaranalyse nach war nur ein Stickstoffatom im Molekül der Substanzen I und II vorhanden. Für die Anlagerung des Stickstoffs bestanden folgende Möglichkeiten:

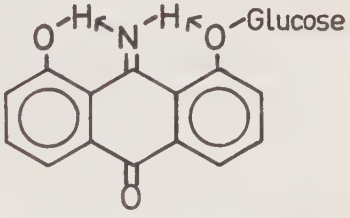
Reaktion des Ammoniaks mit einer Carbonylgruppe
Austausch eines Hydroxyls gegen eine Aminogruppe
Bildung eines Salzes.

Beständige, stickstoffhaltige Substanzen aus glucosidierten Hydroxyanthrachinonen mit Ammoniak bei den Verbindungen vom Typus des Alizarins (1.2-Dihydroxyanthrachinon) oder des Istizins (1.8-Dihydroxyanthrachinon) sind bereits von Glaser

und Kahler[15] festgestellt worden. Sie setzten als erste Verbindung acetyliertes Alizaringlucosid um. Die Haftstelle des Stickstoffs blieb jedoch ungeklärt. Bei den von A.Müller[16] wiederaufgenommenen Untersuchungen bei den Verbindungen des Alizarin- und Istizinglucosids stellte es sich heraus, daß die α-Hydroxyle an der Bindung des Stickstoffs nicht unmittelbar beteiligt sind. Müller konnte Ammoniumsalzbildung oder den Austausch eines Hydroxyls durch eine Aminogruppe ausschließen und die Struktur eines Imins beweisen. Die dargestellten Imine können in heutiger Schreibweise folgendermaßen formuliert werden.



Alizarinimінglucosid



Istizinimінglucosid

Körmendy und Ruff[17] setzten die Arbeiten von Müller fort. Sie untersuchten die Iminbildung vorwiegend bei Derivaten des Alizarins. Eine Substitution der Hydroxylgruppe wurde auch von ihnen nicht beobachtet. Sie stellten auch eine Iminbildung beim Istizin in ammoniakalischer Methanollösung bei 100° fest. Das so dargestellte Istizinimin schmilzt nicht unter 350°. Die Absorptionskurve in Methanol war identisch mit derjenigen von Substanz II, die aus Istizin und Laugengemisch hergestellt worden war. Substanz II ist nach Rf-Werten, UV- und IR-Spektren mit Istizinimin völlig identisch.

---

15) E.Glaser und O.Kahler, Chem.Ber. 60, 349 (1927)
16) Alexander Müller, Chem.Ber. 64, 1410 (1931)
17) A.Müller, K.Körmendy und F.Ruff, Acta chim.hung. 59, 109 (1969) und 58, 453 (1968)

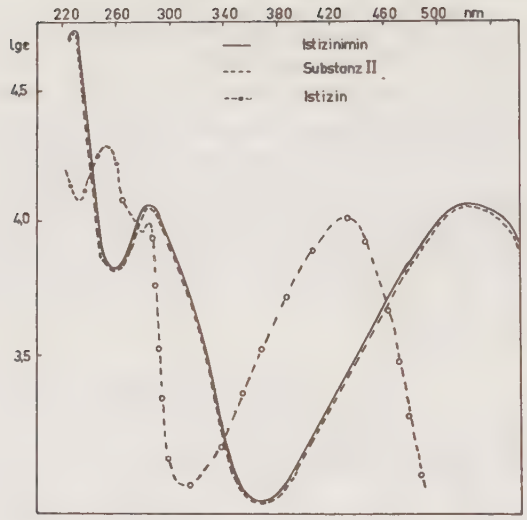


Abb. 3: Absorptionskurven von Istizin, Istizinimin und Substanz II in Methanol

c) Diskussion der Reaktion der Carbonylgruppe der Anthrachinone

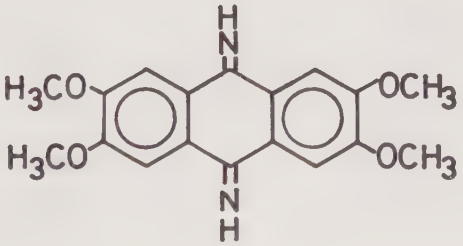
Die Carbonylgruppen des Anthrachinons sind äußerst reaktionsträge. Aus Anthrachinon kann man nur schwer ein Monoxim, ein Dioxim überhaupt nicht erhalten.
Erst oberhalb 180° tritt Anthrachinon mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Alkohol in Reaktion[18]. Die Reaktion wird erleichtert durch negativierende Substituenten in 1-, 4-, 5- oder 8-Stellung. Reaktionshindernd wirken positivierende Substituenten wie Hydroxyl- oder Aminogruppen in diesen Stellungen. Mit Ammoniak reagiert Anthrachinon überhaupt nicht[19].

---

18) H.Goldschmidt, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2179 (1889)
19) J.Houben, Das Anthracen und die Anthrachinone G.Thieme Verlag, Leipzig 1929, S. 259

Der Ersatz von Hydroxylgruppen durch Aminogruppen findet erst bei höheren Temperaturen statt. Unter den dazu erforderlichen Reaktionsbedingungen werden häufig gleichzeitig die Carbonylgruppen angegriffen.

So ist die Verbindung, die aus Alizarin und Ammoniak bei 140° entsteht, nicht wie Perger[20] annahm, 1.2-Diaminoanthrachinon, sondern wie Scholl und Parthey[21] fanden, ein Imin des 1-Hydroxy-2-aminoanthrachinons. Ebenfalls für ein Imin hatten schon Liebermann und Troschke[22] diese Verbindung angesehen. Derivate des Anthrachinonimins stellten Kaufler und Suchannek[23] dar, die jedoch nicht mit Ammoniak umsetzten, sondern vom 9-Aminoanthracen ausgingen. Stabile Anthrachinondiiminverbindungen wurden von Keffler[24] durch Kondensation entsprechender Nitrile mit Chlorsulfonsäure erhalten. Aus Veratronitril erhielt er das stabile 2.3.6.7-Tetramethoxyanthrachinondiimin.



---

20) V.Perger, J.prakt.Chem. 18, 146 (1878)

21) R.Scholl und M.Parthey, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 1201 (1906)

22) O.Liebermann und H.Troschke, Liebigs Ann.Chem. 18, 209 (1876)

23) Kaufler und Suchannek, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 518 (1907)

24) Keffler, J.chem.Soc. (London) 119, 1476 (1921)

Es wurden beim Alizaringlucosid auch die Einwirkung von Methyl- und Dimethylamin untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß hier regelmäßig wenig beständige Ammoniumsalze gebildet werden, wobei das Carbonyl keine besondere Rolle zu spielen scheint. Die Salze sind, wie andere Salze der Hydroxyanthrachinonglucoside, durch Essigsäure zerlegbar, und die Acetylierung führt zu den entsprechenden vollacetylierten Anthrachinonglucosiden[16].

3. Allgemeine Darstellung der Ketimine

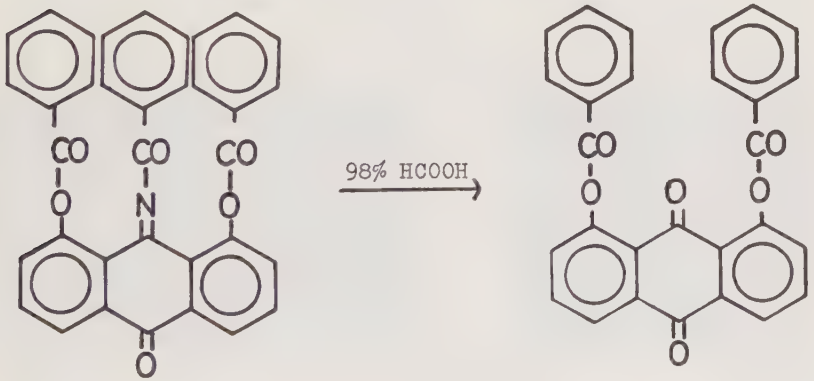
a) Das umzusetzende Hydroxyanthrachinonderivat wurde auf dem Wasserbad mit der 100fachen Menge Laugengemisch (NH_3/NaOH) am Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wurde abgekühlt, mit verdünnter Schwefelsäure auf pH 4 - 5 gebracht, der ausfallende rote Niederschlag auf einer Glasfritte gesammelt und mit viel Wasser gewaschen. Mit wenig Methanol wurde nachgespült und anschließend mit großen Mengen Äther das nicht umgesetzte Anthrachinon herausgewaschen. Auf Reinheit wurde dünnschichtchromatographisch geprüft.
Die Ketimine wurden in der 1000fachen Menge Äthanol 96% in der Siedehitze gelöst und anschließend mehrere Tage in der Kälte stehengelassen. Der ausfallende Niederschlag wurde noch mehrmals auf dieselbe Weise umgefällt. Kristalline Nadeln oder Blättchen konnten nun in geringer Ausbeute gewonnen werden.

b) Das Hydroxyanthrachinonderivat wurde mit der 100fachen Menge gekühlter ammoniakalischer Methanollösung versetzt und die Lösung in einem zugeschmolzenen Bombenrohr mehrere Stunden auf 100° erhitzt, nach dem Abkühlen von nicht umgesetzter Substanz abfiltriert und die rote alkalische Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das entstandene Imin wurde in der 1000fachen Menge Äthanol 96% gelöst und wie bei a) weiterverarbeitet[17].

4. Reaktionen des Istizinketimins

Besonders eingehend wurde das Istizinketimin untersucht. Durch die Unlöslichkeit der Ketimine waren die Untersuchungen erheblich erschwert. Eine Acetylierung verläuft offensichtlich nur bei den Verbindungen des Alizarins glatt[17]. Bei Versuchen, Istizinketimin zu acetylieren, entstanden zahlreiche Produkte. Ebenso gelang es nicht, die Substanz mit Dimethylsulfat zu methylieren.

Dagegen erfolgte eine Umsetzung in Pyridin mit Benzoylchlorid bei Raumtemperatur. Von dem entstandenen Tribenzoat des Istizinimins ließ sich die Acyliminogruppe durch partielle Hydrolyse mit konzentrierter Ameisensäure entfernen[17].



Es entstand Istizindibenzoat, das nach Rf-Werten, Schmelzpunkt, IR-Spektren und Massenspektrum identisch ist mit dem aus Istizin direkt hergestellten Istizindibenzoat.

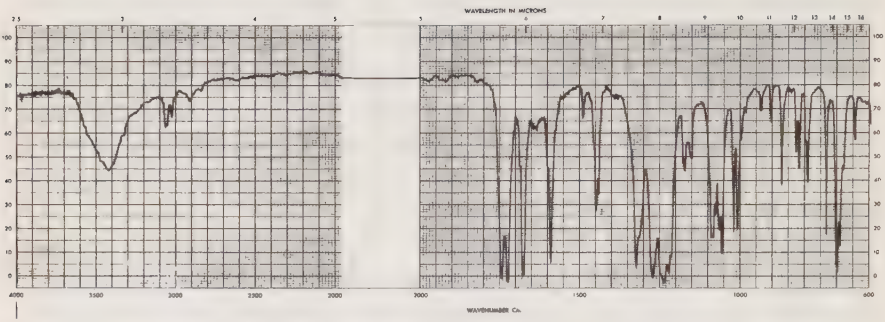


Abb. 4: IR-Spektrum von Istizindibenzoat aus Istizinimintribenzoat durch Hydrolyse dargestellt

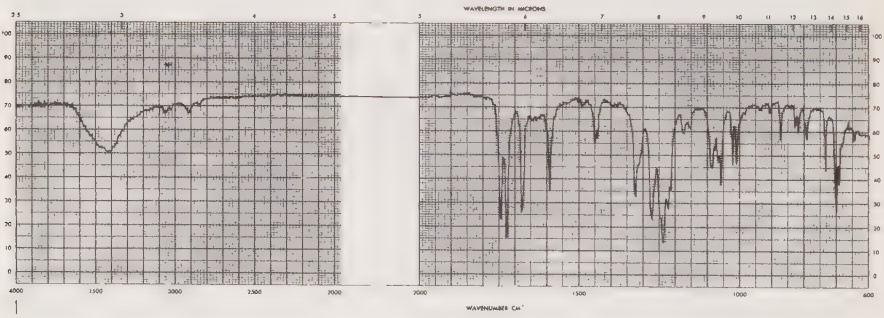


Abb. 5: IR-Spektrum von Istizindibenzoat (direkt hergestellt)

Rf-Werte:

Kieselgel HF_{254}-Platten Farben im Tageslicht	Fließmittel C	D	
Istizindibenzoat (aus Imin)	0.40	0.95	gelb
Istizindibenzoat (direkt)	0.40	0.95	gelb
Istizinimintribenzoat	0.25	0.45	orange

Istizinketimin verändert sich weder beim Kochen mit Lauge noch mit Säure. Beim Verseifen des Istizinketimintribenzoats mit 0.5 n KOH entstanden Istizin und Istizinketimin.

Massenspektrum des Istizinketimins

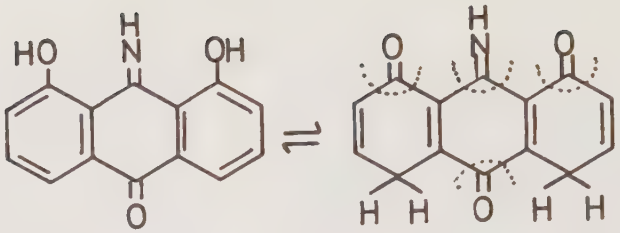
Chinone zeigen eine ausgeprägte Neigung zur Abspaltung von Kohlenmonoxid. In kondensierten Chinonen wie Naphthochinon und Anthrachinon ist die Eliminierung von zwei Mol CO der Hauptabbauprozeß, so daß in den Spektren hohe Peaks bei M - 56 (2 x CO = 2 x 28) auftreten.
Bei Monohydroxyanthrachinonen können auch drei Moleküle CO abgespalten werden, weil das bei der für Chinone typischen Eliminierung von zwei CO entstehende Fragment M - 56 in der für Phenole charakteristischen Weise unter Abspaltung von CO oder·CHO weiter abgebaut werden kann. Unsubstituierte Phenole zerfallen vorwiegend unter Eliminierung von CO oder ·CHO. Bei der Abspaltung von CO bildet sich ein Cyclopentadienkation. Bei der Eliminierung des weniger stabilen ·CHO-Radikals entsteht das stabile Cyclopentadienylkation. Beide Abbaureaktionen sind energetisch annähernd ähnlich günstig[29].

Bei Monoaminoanthrachinonen wird statt der phenolischen Hydroxylgruppe HCN abgespalten.

Die Fragmentierung des Ketimins verläuft analog dem Abbau einfacher Hydroxyanthrachinone. Als erstes wird die Ketogruppe unter Abspaltung von Kohlenmonoxid eliminiert, weiter die phenolischen Hydroxylgruppen unter CO-bzw. ·CHO-Abspaltung.

---

29) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie 1966, S. 166



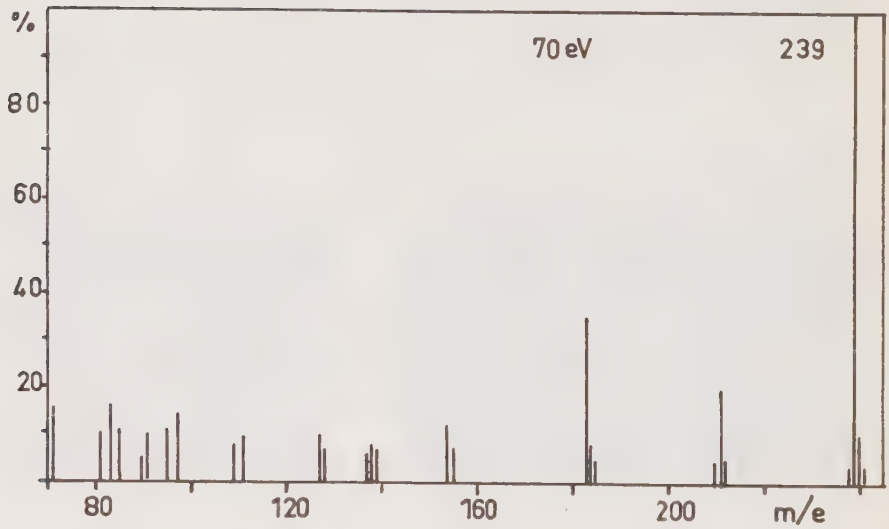


Abb. 6: Massenspektrum des Istizinketimins

239 (M), 211 (M - CO), 183 (M - 2 CO), 155 (M - 3 CO), 154 (M - C_3O_3H).

Zusätzlich könnte beim Imin wie bei den Aminoanthrachinonen eine Abspaltung von HCN erfolgen. Es können auch für Hydroxyderivate charakteristische Peaks wie $(p\text{-}OH)^+$ auftreten. Sterische Faktoren beeinflussen jedoch die Intensität solcher

Fragmente. In diesem Fall wird die Abspaltung durch Wasserstoffbrückenbindungen beeinflußt und ist sehr gering. Isomere der Masse 126, 127 oder 128 finden sich stets in den Massenspektren von Anthrachinonen mit zwei oder mehr Hydroxylgruppen[30) 31)]. Für sie kommt eine mit Dehydronaphthalin isomere Struktur in Betracht[32)]:

m/e 126

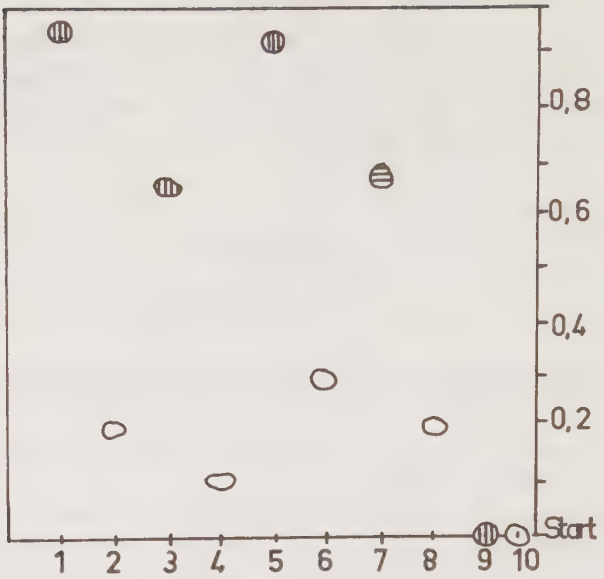
5. Ketimine verschiedener Hydroxyanthrachinone

Folgende Hydroxyanthrachinone wurden nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt:
Rhein, Aloeemodin, Chrysophanol und Frangulaemodin.
Die Ketimine dieser Verbindungen sind alle dunkelrote bis rotbraune Verbindungen. Die Schmelzpunkte liegen immer über 350°. Eine Reinigung erfolgte durch Umfällen aus großen Mengen Alkohol.
Rheinketimin ist völlig unlöslich und konnte auch nicht umgefällt werden.

---

30) J.H.Beynon and A.E.Williams, Appl.Spectry 14, 156 (1960)
31) B.Franck und I.Zimmer, Chem.Ber. 98, 1514 (1965)
32) H.Budzikiewics, C.Djerassi and D.H.Williams, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden Day Inc., San Francisco 1964, S. 205

1. Istizin
2. " ketimin
3. Aloeemodin
4. " ketimin
5. Chrysophanol
6. " ketimin
7. Frangulaemodin
8. " ketimin
9. Rhein
10. " ketimin



Im Tageslicht:
= orange
= gelb
= rot

Abb.7: DC der Hydroxyanthrachinone und deren Ketimine
Kieselgel G Merck , Fließmittel A
Rhein und Rheinketimin lassen sich nur auf sauren Kieselgelplatten chromatographieren.

Rf-Werte der Ketimine auf Kieselgel G Merck

Substanz	Fließmittel A	Fließmittel B
Istizinketimin	0.20	0.45
Aloeemodinketimin	0.10	0.25
Chrysophanolketimin	0.30	0.50
Frangulaemodin - ketimin	0.20	0.35
Rheinketimin	0.45 +)	0.00

+) salzsaure Kieselgel G-Platten

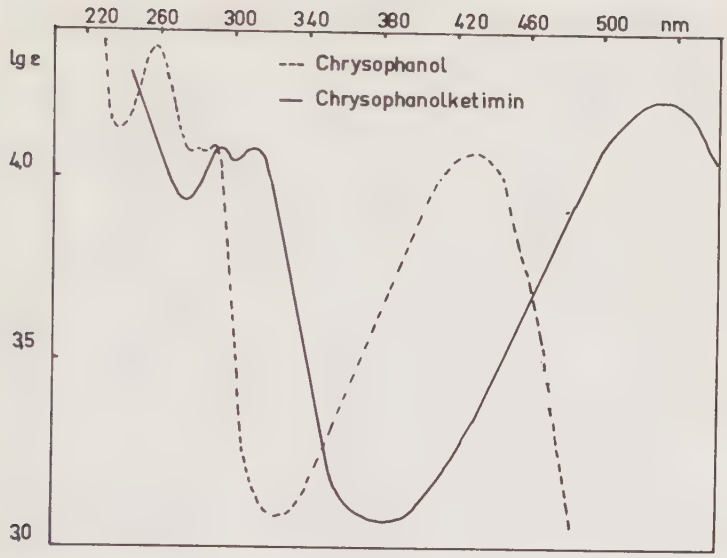


Abb. 8: UV-Spektrum von Chrysophanol und Chrysophanolketimin in Methanol

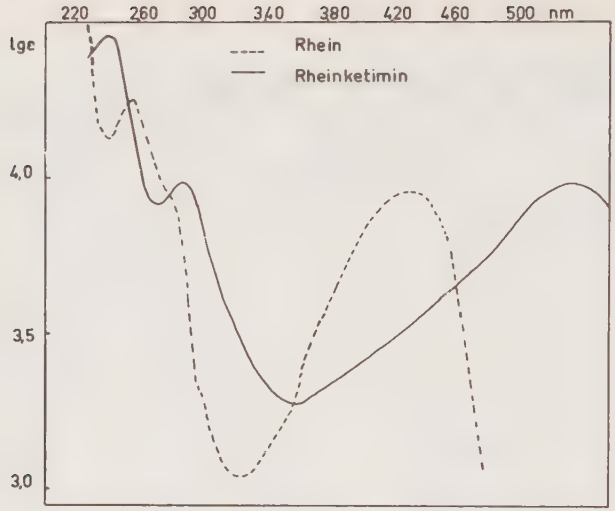


Abb. 9: UV-Spektrum von Rhein und Rheinketimin in Methanol

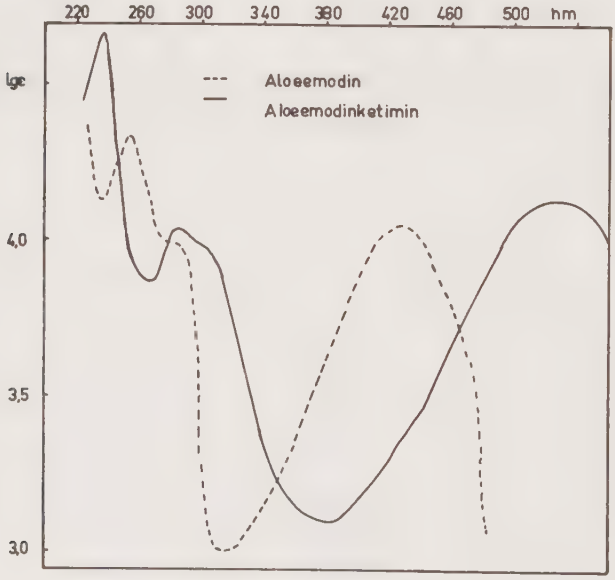
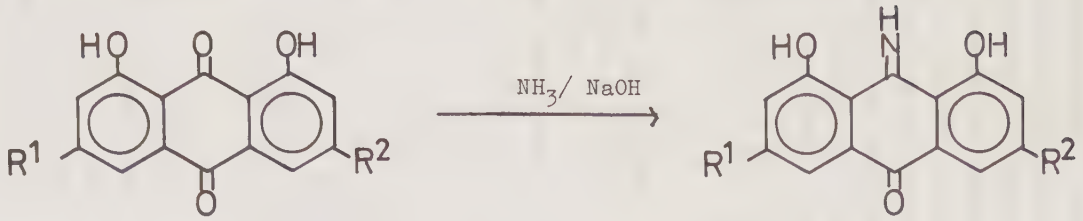


Abb. 10: UV-Spektrum von Aloeemodin und -ketimin in Methanol

Tab. 1: Mit Laugengemisch umgesetzte Hydroxyanthrachinone

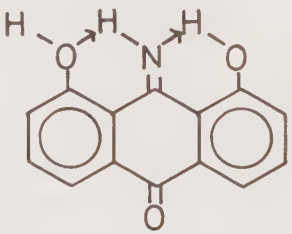


Ausgangssubstanz	R^1	R^2	Ausbeute an Imin	Ber. % N	Gef. % N
1.8-Dihydroxy-anthrachinon	H	H	75%	5,86	5,70
Frangulaemodin	OH	CH_3	60%	5,20	5,17
Aloeemodin	H	CH_2OH	90%	5,20	5,23
Chrysophanol	H	CH_3	75%	5,53	5,92
Rhein	H	COOH	70%	4,94	4,86

6. IR-Spektren

Eine Zuordnung der Banden von Anthrachinonderivaten erfolgte zuerst durch Flett[33]. Demnach erscheinen die Banden der beiden Carbonylgruppen bei Anthrachinon oder bei Derivaten, die keinen zur Chelatisierung befähigten α-Substituenten besitzen, bei derselben Frequenz. Bei Anthrachinonen, die in α-Stellung eine Hydroxyl- oder Aminogruppe enthalten, treten zwei charakteristische Banden auf[34], da eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxylgruppe oder der Aminogruppe und der Carbonylgruppe gebildet wird, die die Frequenz dieser Carbonylgruppe erniedrigt. Der Bereich 1661 bis 1678 cm^{-1} wurde dem nicht chelatisierten Carbonyl zugeordnet, der Bereich 1616 bis 1626 cm^{-1} einem chelatisierten. Diese Ergebnisse wurden auch von Hadzi und Sheppard[35] sowie von Josien und Fuson[36] bestätigt.

Intramolekulare Wasserstoffbrücken treten auch bei den Ketiminen auf und können zwischen der C-1 Hydroxylgruppe und dem Stickstoff der Iminogruppe gebildet werden, wie auch zwischen dem Wasserstoff der Iminogruppe und einem Äther oder einer Hydroxylgruppe in α-Stellung.



---

33) M.St.Flett, J.chem.Soc. (London) 1948, 1441
34) H.Bloom, L.H.Briggs, B.Cleverley, J.chem.Soc. (London) 1959, 178
35) D.Hadzi, N.Sheppard, J.Amer.chem.Soc. 73, 5460 (1951)
36) M.L.Josien, N.Fuson, J.Amer.chem.Soc. 73, 478 (1951)

Die ersten Berichte über Wasserstoffbrücken zwischen chelatisierten C=N- und O-H-Gruppen gehen auf Katzitsina, Mischenko und Freedman zurück[37) 38)].

Freedman untersuchte die relative Stärke der OH..N-Bindung anhand von IR-Studien an zahlreichen Beispielen. Er konnte zeigen, daß die Stärke der Bindung in der Größenordnung dimerer Carbonsäuren und enolisierter ß-Diketone liegt, wenn die OH..N=C-Bindung in ein π-Elektronensystem eingeschlossen ist. Entgegen der allgemeinen Ansicht ist die Wasserstoffbrücke in dem System OH..N stärker als die OH...O-Bindung. Die Stärke der Bindung nimmt in folgender Reihenfolge ab:

$$\overset{\delta-}{O}\text{-H}\cdots\overset{\delta+}{N} > \overset{\delta-}{O}\text{-H}\cdots\overset{\delta+}{O} \cong \overset{\delta-}{N}\text{-H}\cdots\overset{\delta+}{N} > \overset{\delta-}{N}\text{-H}\cdots\overset{\delta+}{O}$$

Davies, Baker und Gaunt[39)] fanden eine ebenfalls stärkere Bindung intermolekularer OH..N über OH...O.

Die Spektren der Anthrachinonketimine zeigen eine Bande zwischen 1650 und 1670 cm^{-1}. Diese Bande kann der nicht chelatisierten Carbonylgruppe zugeordnet werden. Eine Erniedrigung der Frequenz der freien Carbonylgruppe könnte durch die Iminogruppe am C-9 erklärt werden, da die Polarität der Carbonylgruppe am C-10 durch die geringere Elektronegativität des Stickstoffatoms abgeschwächt wird. Rao[40)] gibt für die C=N-Absorption Werte zwischen 1610 und 1630 cm^{-1} für die Spektren von aromatischen Schiffschen Basen an. Barnes[41)] gibt für dieselbe Stoffklasse den Bereich 1587 bis

---

37) L.A.Katzitsina, N.V.Mishenko, Doklady Akad.Nauk. SSSR 150, 555 (1963)

38) H.H.Freedman, J.Amer.chem.Soc. 83, 2900 (1961)

39) J.W.Baker, M.M.Davies and J.Gaunt, J.chem.Soc. (London) 1949, 25

40) C.N.R.Rao, Chemical Appl. of Infrared Spectroscopy Academic Press N.Y. 1965 S. 267

41) Barnes, Gore, Staffard, Williams, Analyt.Chem. 20, 462 (1948)

1667 cm^{-1} an, Daasch und Hanninen[42] 1640 bis 1645 cm^{-1}. Pickard und Polly[43] untersuchten die IR-Spektren einer Anzahl von Ketiminen. Sie fanden Werte für C=N bei 1670 cm^{-1}. Eine Zunahme der Wellenlänge trat ein bei Ketiminen, deren Iminogruppe in Konjugation mit aromatischen Kernen steht. Müller[17] fand für die Iminogruppe des Alizarinimins und seiner Derivate Werte zwischen 1590 und 1623 cm^{-1}. Wir fanden für Istizinketimin und Istizin folgende Werte:

		Istizin	Istizinketimin
Freie C=O	ν C=O	1675	1670
Chel. C=O		1622	-
ν C=N		-	1615

Das Tribenzoat des Istizinimins zeigt vier charakteristische Banden im Bereich von 1600 bis 1730 cm^{-1}.

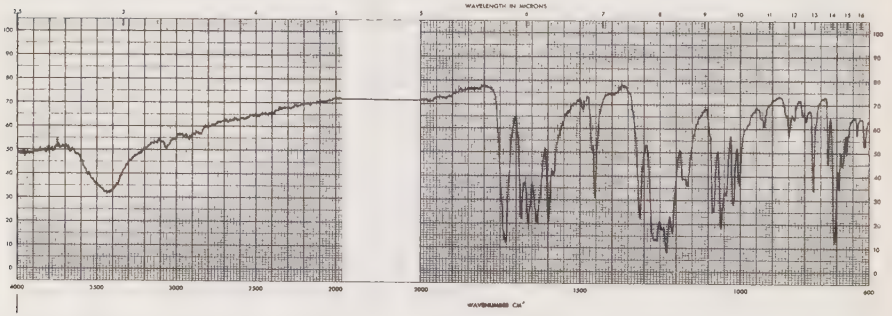


Abb. 11: IR-Spektrum des Istizinketimintribenzoats

---

42) L.W.Daasch, V.E.Hanninen, J.Amer.chem.Soc. 72, 3673 (1950)

43) P.L.Pickard und G.W.Polly, J.Amer.chem.Soc. 76, 5169 (1954)

Diese Banden sind folgendermaßen zuzuordnen:

Phenolester	1730 cm^{-1}	}
Amid	1660 "	} ν C=O
Freie C=O	1685 "	}
ν C=N	1635 "	

Tab. 2: IR-Spektren weiterer Anthrachinonketimine

	Freie C = O	Chel. C = O	ν C=N
Istizin	1675	1622	-
Istizinketimin	1670	-	1615
Chrysophanol	1675	1625	-
Chrysophanolketimin	1670	-	1615
Aloeemodin	1675	1630	-
Aloeemodinketimin	1665	-	1615
Rhein	1680	1635	-
Rheinketimin	1670	-	1610

7. UV-Spektren

Ein Vergleich der Spektren der Hydroxyanthrachinone und der dazugehörigen Anthrachinonketimine zeigt, daß der strukturelle Charakter der beiden Verbindungen ähnlich ist. Das Spektrum des Ketimins gleicht demjenigen eines Chinons, ist jedoch nach längeren Wellenlängen verschoben. Die UV-Spektren des Anthrachinons und seiner Derivate sind schon häufig untersucht worden, mit dem Versuch einer Zuordnung der chinoiden und benzoiden Hälften des Moleküls[44]. Nagakura und Kuboyama[45] stellten fest, daß die Banden des Anthrachinons bei 250 nm und 320 nm einem $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergang, während die Absorption um etwa 385 nm einem $n \rightarrow \pi^*$-Übergang zuzuschreiben sind.

Die erste Beschreibung der Absorptionsspektren der Anthrachinonketimine bringt Müller[17]. Er verglich die Spektren von Hydroxyanthrachinonen und deren Ketiminen in verschiedenen Lösungsmitteln und untersuchte die Elektronenübergänge. Er bestätigte die Feststellung von Nagakura und zeigte, daß auf Grund des Lösungsmitteleffektes die Bande um 520 nm in den Spektren von Ketiminen zu einem $n \rightarrow \pi^*$-Übergang gehört.

---

44) R.A.Morton, W.T.Earlam, J.chem.Soc. (London) 1941, 159

45) S.Nagakura, A.Kuboyama, J.Amer.chem.Soc. 76, 1003 (1954)

Frangula-emodin		Rhein		Aloeemodin		Chrysophanol		Istizin	
Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε
220	4.44	228		226	4.46	225	4.56	222	4.56
252	4.21	258	4.26	254	4.21	254	4.31	253	4.26
266	4.16			(275)		(275)		(272)	
288	4.20	(283)		286	4.05	286	4.05	283	3.96
440	3.92	430	3.95	430	4.03	430	4.03	430	3.97

Tab. 3: Gemessene Absorptionsmaxima von Hydroxyanthrachinonen

Frangula-emodinketimin		Rheinketimin		Aloeemodin-ketimin		Chrysophanol-ketimin		Istizin-ketimin	
Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε	Max	lg ε
235	4.42	240	4.46	238	4.34	240	4.48	237	4.67
260	4.25								
312	4.08	290	3.99	286	4.05	285	4.03	285	4.07
376	3.38			(310)		310	4.02		
530	3.98	530	3.98	530	4.16	530	4.16	525	4.07

Tab. 4: Absorptionsmaxima der Anthrachinonketimine

Bei der Zugabe von 2 n Natronlauge zu Hydroxyanthrachinonen verschiebt sich das Maximum im sichtbaren Bereich um 75-85 nm. Bei der Verwendung eines Gemisches aus Natronlauge und Ammoniak ist die Verschiebung gegenüber Natronlauge geringfügig höher. Erhitzt man mit Laugengemisch ($NaOH/NH_3$) im Wasserbad, so beträgt die Zunahme gegenüber Natronlauge 90 - 100 nm.

Bei der Zugabe von Natronlauge zu einem Ketimin verschiebt sich nur das Maximum des Frangulaemodinketimins um 10 nm.

Substanz	CH_3OH	2 n NaOH	NH_3/NaOH	NH_3/NaOH erhitzt
Chrysophanol	430	505	515	525
Chrysophanol-ketimin	530	530		
Istizin	430	505	510	525
Istizin-ketimin	525	525		
Rhein	430	510	515	525
Rheinketimin	535	535		
Aloeemodin	430	510	515	530
Aloeemodin-ketimin	530	530		
Frangulaemodin	440	525	525	530
Frangulaemodin-ketimin	530	540		

Tab. 5: Vergleich der Maxima im sichtbaren Bereich von Hydroxyanthrachinonen und deren Ketimine in Methanol, 2 n Natronlauge und Laugengemisch (NH_3/NaOH)

8. Auswirkung der Ketiminbildung auf die Gehaltsbestimmung der Anthrachinondrogen des DAB 7

Die Gehaltsbestimmung der Anthrachinondrogen im DAB 7, wie Faulbaumrinde, Rhabarber und Rhabarberextrakt beruhen auf einer Konventionsmethode. Es wird im sauren Milieu extrahiert und gleichzeitig hydrolysiert. Nach Ätherzusatz wird mit Laugengemisch ausgeschüttelt. Die Verwendung des Laugengemisches geht zurück auf die Beobachtung Fischers und Bucheggers[46], daß die Lösung der Anthrachinone in 5% Natronlauge mit einem Zusatz von 2% Ammoniak stabiler sei als in anderen gebräuchlichen Alkalien[47]. Durch den Ammoniakanteil wird eine Flockenbildung verhindert. Ferner stellten Fischer und Buchegger fest, daß sich dabei der orangerote Farbton der natronalkalischen Lösung mehr zum violett verschiebt.

Wir konnten feststellen, daß durch den Ammoniakzusatz und das Erhitzen der alkalischen Lösung die Carbonylgruppe am C-9 des Anthrachinons mit dem Ammoniak unter Ketiminbildung reagiert. Durch das Erhitzen des Drogenauszugs mit Laugengemisch verschiebt sich das UV-Maximum im sichtbaren Bereich gegenüber einer natronalkalischen Lösung bei 510 nm um etwa 15 nm. Gleichzeitig liegt die Extinktion bei gleichen Wellenlängen bei einer natronalkalischen Lösung um 20 - 30% tiefer.

Faulbaumrinde

Zunächst wurde bei der gepulverten Faulbaumrinde eine Gehaltsbestimmung nach dem DAB 7 durchgeführt. Das DAB 7 fordert bei einer Drogeneinwaage von 50,0mg eine Extinktion von mindestens 0,685. Dies entspricht nach konventioneller Berechnung einem Gehalt an Gesamtanthraglykosiden von 4,5%.

---

46) R.Fischer und R.Buchegger, Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 89, 261 (1952)

47) H.Auterhoff, Dtsch.Apotheker Ztg. 23, 415 (1951)

Wir fanden bei unserer Droge eine Extinktion von 0.695 (= 4,6% Ges.), die dem geforderten Mindestgehalt des DAB 7 von 4,5% Gesamtanthraglykosiden entspricht.

Dieselbe Bestimmung wurde nun mit Lauge ohne Ammoniakzusatz durchgeführt. Dabei entsprach die Stärke der Natronlauge derjenigen des Laugengemisches (2,4 n NaOH). Die Extinktion betrug nun nur 0,543 (Mittelwert). Bezogen auf dieselbe Eichkurve (vgl. S58) wie bei der DAB-Bestimmung, die mit 5% Natronlauge und 2% Ammoniak hergestellt wurde, resultierte nun ein Gehalt von 3,6% Gesamtanthraglykosiden. Dieser Wert liegt 20% unter dem gefundenen Arzneibuchgehalt. Bezieht man sich aber auf eine Eichkurve, die mit NaOH ohne NH_3 hergestellt wurde, so wird der Wert wieder in etwa kompensiert (vgl. S.59).

Faulbaumrinde

	Gehaltsbestimmung nach Arzneibuchvorschrift			
	a) mit Laugengemisch		b) mit Lauge	
	E_{525}	% Gehalt	E_{525}	% Gehalt
1.Bestimmung (Mittelwert)	0.726	4,8	0.532	3,5
2.Bestimmung	0.620	4,0	0.532	3,5
3.Bestimmung	0.710	4,7	0.559	3,7
4.Bestimmung	0.720	4,7	0.550	3,6

Abnahme der Extinktion E_{525} a - E_{525} b

1.Bestimmung	0.726 - 0.532 = 0.194 (27% Abnahme)
2.Bestimmung	0.620 - 0.532 = 0.088 (14% ")
3.Bestimmung	0.710 - 0.559 = 0.151 (22% ")
4.Bestimmung	0.720 - 0,550 = 0.170 (23% ")

Rhabarber

Wie bei der Faulbaumrinde wurde auch hier zunächst eine Gehaltsbestimmung nach dem Arzneibuch vorgenommen. Die geforderte Extinktion beträgt 0.685. Dies entspricht einem Gehalt von 4,5% Gesamtanthraglykosiden.
Gefunden wurde eine Extinktion (Mittelwert) von 0.909. Der Gehalt ergab sich aus der Eichkurve unter Berücksichtigung des Umrechnungsfaktors von Aglucon : Glykosid = 1,67, zu 6,1% Gesamtanthraglykosiden.
Bei der Bestimmung mit reiner Natronlauge ohne Ammoniakzusatz lag die Extinktion bei 0.642. Bezogen wiederum auf dieselbe Eichkurve wie bei der Arzneibuchbestimmung erhielten wir einen Gehalt von 4,15%. Dieser Wert liegt um 32% unter dem gefundenen Arzneibuchwert.

Rhabarber

Gehaltsbestimmung nach Arzneibuchvorschrift

	a) mit Laugengemisch		b) mit Lauge	
	E_{525}	% Gehalt	E_{525}	% Gehalt
1.Bestimmung	0.960	6,6	0.635	4,1
2.Bestimmung	0.902	5,9	0.650	4,2
3.Bestimmung	0.865	5,7	0.641	4,15

Abnahme der Extinktion = Differenz E_{525} a - E_{525} b

1.Bestimmung	0.960 - 0.635 = 0.330 (24% Abnahme)
2.Bestimmung	0.902 - 0.650 = 0.252 (28% ")
3.Bestimmung	0.865 - 0.641 = 0.224 (26% ")

Rhabarberextrakt

Die Durchführung der Gehaltsbestimmung nach Arzneibuchvorschrift bei einer Drogeneinwaage von 20,0 mg ergab die Extinktion E_{525} = 0.457. Der damit gefundene Gehalt des Extrakts von 7,4% Gesamtanthraglykosiden entspricht nicht den Arzneibuchanforderungen von 10% bei einer Extinktion von 0.610.
Bei der Durchführung der Bestimmung mit Lauge entsprach die Extinktion von 0.333 (Mittelwert) einem Gehalt von 5,5% Gesamtanthraglykosiden, bezogen wiederum auf die Eichkurve der Arzneibuchbestimmung.
Die Abnahme des Anthrachinongehaltes betrug hier also 26%.

Rhabarberextrakt

Gehaltsbestimmung nach Arzneibuchvorschrift

	a) mit Laugengemisch		b) mit Lauge	
	E_{525}	% Gehalt	E_{525}	% Gehalt
1.Bestimmung	0.405	6,7	0.325	5,3
2.Bestimmung	0.450	7,3	0.320	5,5
3.Bestimmung	0.515	8,3	0.345	5,7

Abnahme der Extinktion = Differenz E_{525} a - E_{525} b

1.Bestimmung	0.405 - 0.325 = 0.080 (19% Abnahme)
2.Bestimmung	0.450 - 0.330 = 0.120 (27% ")
3.Bestimmung	0.515 - 0.345 = 0.170 (33% ")

Führt man die Bestimmung mit Reinsubstanzen aus, so nimmt die Extinktion beim Erhitzen mit Laugengemisch ($NaOH/NH_3$) gegenüber Natronlauge ebenfalls beträchtlich zu. Gleichzeitig verschieben sich die Maxima bathochrom um 20 nm. Eine Ausnahme bildet hier das Frangulaemodin.

1.Chrysophanol

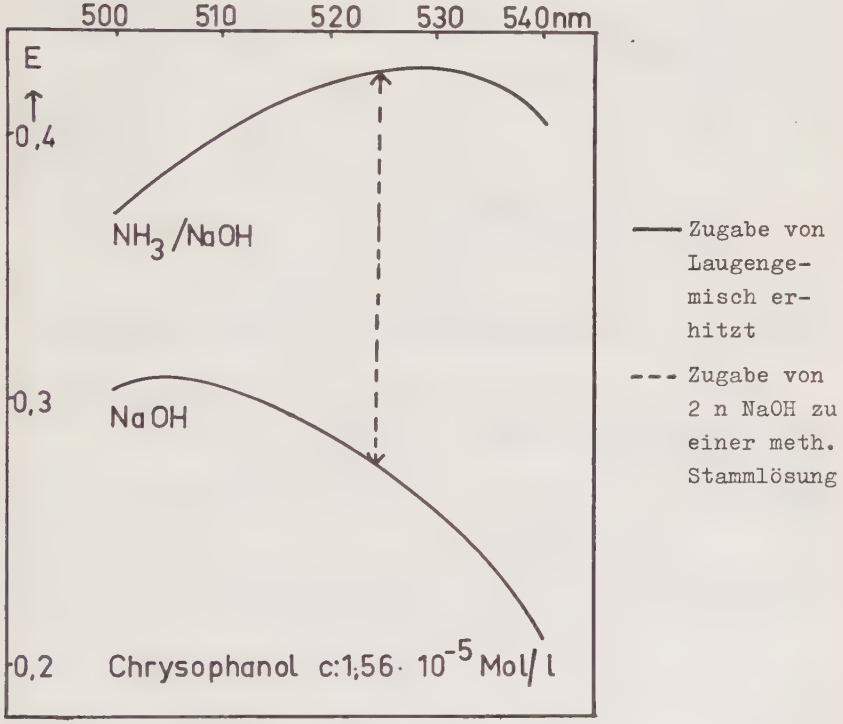
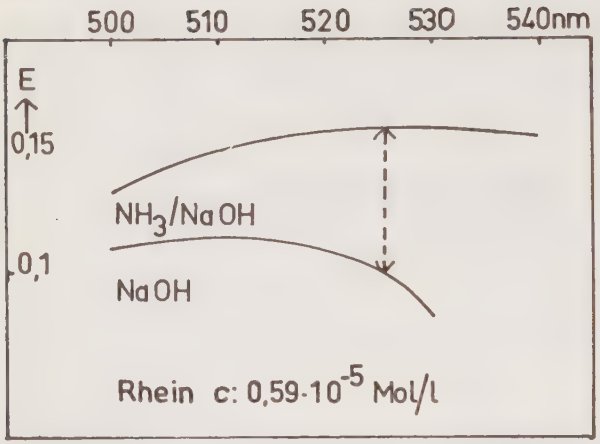


Abb. 11: Extinktion des Chrysophanols in Lauge und Laugengemisch

E_{525} in Laugengemisch 1/2 Std. erhitzt	0.426
E_{525} in Lauge	0.276
Differenz	0.150

Die Abnahme der Extinktion: 35%
=====

2.Rhein



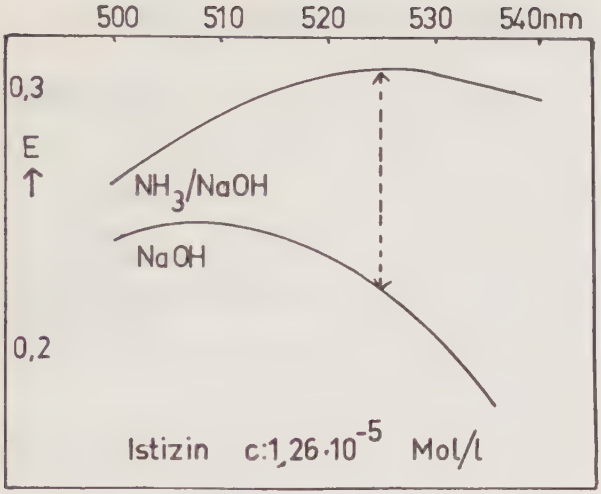
— Zugabe von Laugengemisch erhitzt
--- Zugabe von 2 n NaOH zu einer meth. Stammlösung

Abb. 12: Absorptionskurven des Rheins in Laugengemisch und Lauge

E_{525} in Laugengemisch erhitzt	0.160
E_{525} in Lauge	0.105
Differenz	0.055

Die Abnahme der Extinktion beträgt 34%.

3.Istizin



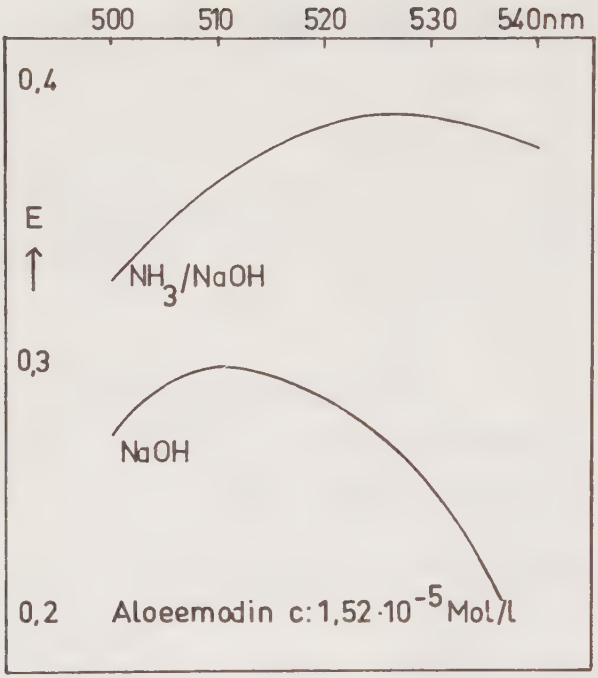
— Zugabe von Laugengemisch erhitzt
--- Zugabe von 2 2 n NaOH zu einer meth. Stammlösung

Abb. 13: Absorptionskurven des Istizins in Laugengemisch und Lauge

E_{525} in Laugengemisch erhitzt	0.310
E_{525} in Lauge	0.228
Differenz	0.082

Die Abnahme in Lauge:27%

4.Aloeemodin



— in Laugengemisch erhitzt
--- Zugabe von 2 n NaOH jeweils zu einer meth. Stammlösung

Abb.14: Absorptionskurven von Aloeemodin in Laugengemisch und Lauge

E_{525} in Laugengemisch erhitzt	0.392
E_{525} in Lauge	0.270
Differenz	0.122

Die Abnahme der Extinktion in Lauge:31%

5. Frangulaemodin

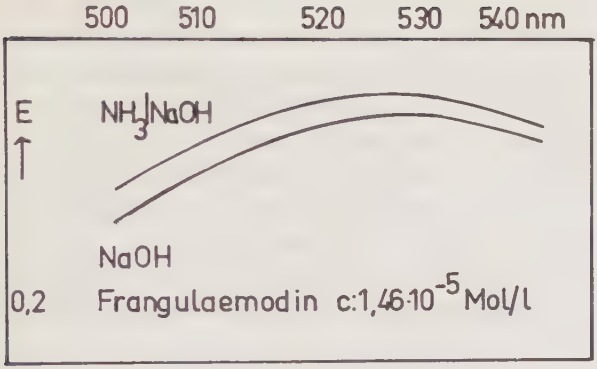


Abb. 15: Absorptionskurven von Frangulaemodin in Laugengemisch und Lauge

— Zugabe von Laugengemisch erhitzt
--- Zugabe von Lauge

E_{525} in Laugengemisch erhitzt	0.280
E_{525} in Lauge	0.260
Differenz	0.020

Die Abnahme der Extinktion in Lauge beträgt 7%.

Das Maximum der methanolischen Lösung liegt bei Zusatz von NaOH bei 525 nm; das einer methanolischen Lösung nach dem Erhitzen in Laugengemisch ebenfalls bei 525 nm. Auch ist hier die Extinktionszunahme mit Laugengemisch unbedeutend im Vergleich zu den anderen Substanzen. Diese Abweichung gegenüber den anderen Hydroxyanthrachinonen wird vermutlich durch die zusätzliche Hydroxylgruppe am C-3 des Frangulaemodins bedingt.

Folgerung:

Führt man eine Gehaltsbestimmung von Anthrachinondrogen nach dem DAB 7 unter Verwendung des Gemisches aus Natronlauge und Ammoniak durch, so bilden sich in der alkalischen Lösung Ketimine. Diese Reaktion wird durch Erhitzen im Wasserbad begünstigt. Durch die Ketiminbildung wird das Maximum der alkalischen Lösung im sichtbaren Bereich nach längeren Wellenlängen verschoben. Die Extinktion nimmt zu.

Dies könnte eine wesentliche Fehlerquelle bei der Gehaltsbestimmung bilden. Da der Fehler aber auch bei der Eichkurve auftritt, erhält man bei der Gehaltsbestimmung mit Natronlauge, bei Bezug auf eine Eichkurve mit Natronlauge ohne Ammoniakzusatz, annähernd denselben Wert für den Gehalt an Gesamtanthraglykosiden.

Gehalt bei	Faulbaumrinde	Rhabarber	Rhabarberextrakt
	Gesamtanthraglykosidgehalt		
Bestimmung nach DAB 7 mit NH_3/NaOH Eichkurve: NH_3/NaOH	4,5% ± 0,3	6,1% ±0,1	7,4% ± 0,5
Bestimmung mit Natronlauge Eichkurve: NaOH	5,0% *	6,0% *	8,0% ± 0,1

* Keine Schwankung in der 1.Stelle nach dem Komma.

Tab. 6: Übersicht über den Gesamtanthraglykosidgehalt der Drogen bei einer Bestimmung in Laugengemisch und Natronlauge (Mittelwert aus jeweils 2-4 Bestimmungen)

Folgende Punkte wären bei einer Gehaltsbestimmung mit Laugengemisch negativ zu beurteilen:
Die Extinktionswerte schwanken, bedingt durch die Ketiminbildung, im Vergleich zu den gleichmäßigeren Werten bei

einer Bestimmung in Natronlauge. Ein weiterer Fehler entsteht dadurch, daß die Ketiminbildung bei dem Drogenauszug und bei der Eichkurve prozentual nicht gleich ist.

	Schwankung der Extinktion bei 525 nm bei		
	Faulbaumrinde	Rhabarber	Rhabarberextrakt
Bestimmung in Laugengemisch	±0.04 ≙ ±6,3%	±0.027 ≙ ±3%	±0.031 ≙ ±7%
Bestimmung in Natronlauge	±0.009≙ ±1,7%	±0.005 ≙ ±0,8%	±0.006 ≙ ±2%

Tab. 7: Schwankung der Extinktionswerte bei Gehaltsbestimmungen in Laugengemisch und Natronlauge (Mittelwert aus jeweils 2-4 Bestimmungen)

Fischer und Buchegger setzten Ammoniak zu, um eine größere Stabilität der alkalischen Lösung zu erreichen. Wir verglichen die Stabilität eines Drogenauszuges in Laugengemisch mit einem Auszug in Natronlauge nach Durchführung der Arzneibuchbestimmung.

Beide Lösungen sind nach dem Erhitzen recht stabil. Nach vier Stunden war in dem Drogenauszug mit Natronlauge noch keine Flockenbildung zu beobachten, die Lösung blieb klar und wurde erst nach mehreren Stunden trüb +).

Innerhalb des Zeitraums einer photometrischen Messung der alkalischen Lösungen sind beide gleich stabil.

+) Bei den Bestimmungen von Fischer und Buchegger wurde die alkalische Lösung nicht erhitzt und die Bestimmung mit einem Kolorimeter durchgeführt.

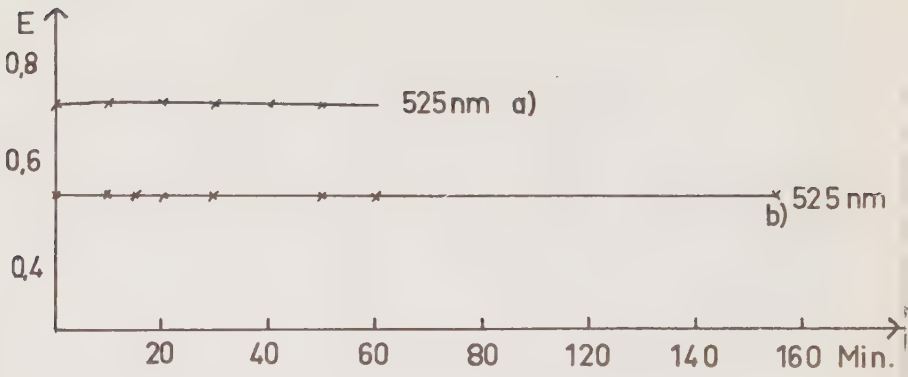


Abb. 16: Stabilität einer alkalischen Lösung
a) mit Laugengemisch ($NaOH/NH_3$)
b) mit 2,4 n NaOH
bei einer Gehaltsbestimmung von Faulbaumrinde
nach dem DAB 7 gemessen bei 525 nm

Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit wurde die Einwirkung eines Gemisches von Natronlauge und Ammoniak auf 1.8-Dihydroxyanthrachinonderivate untersucht.

Es wurde dabei festgestellt, daß bei Zugabe von Laugengemisch zu diesen Stoffen eine Kondensation zwischen der C-9-Carbonylgruppe des Anthrachinons und dem Ammoniak eintritt. Es bildet sich das Ketimin des entsprechenden Anthrachinons. Diese Reaktion erfolgt bereits in geringerem Ausmaß bei Raumtemperatur und wird durch Erhitzen im Wasserbad begünstigt.

Es wurden die Ketimine einer Reihe von Hydroxyanthrachinonen dargestellt. Die Verbindungen sind alle nahezu unlöslich in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und besitzen einen hohen Schmelzpunkt.

Die Struktur des 1.8-Dihydroxyanthrachinonketimins wurde durch die Darstellung eines löslichen Tribenzoylderivates und seiner partiellen Hydrolyse und mit Hilfe der UV-, IR- und Massenspektren bewiesen.

Da die Ketiminbildung auch bei der Gehaltsbestimmung anthrachinonhaltiger Drogen auftritt und eine Zunahme der Extinktion bewirkt, wurde die Reaktion unter Arzneibuchbedingungen durchgeführt und dabei versucht, den auftretenden Fehler zu erfassen. Es wurden die Reaktionsansätze bei Gehaltsbestimmungen von Rhabarber, Rhabarberextrakt und Faulbaumrinde auf Ketiminbildung untersucht. Die Extinktionsabnahmen in Lauge lagen bei den Drogenproben zwischen 20 und 30 Prozent. Da eine Abnahme der Extinktion auch bei der Eichkurve in diesem Bereich liegt, sind die ermittelten Werte der Drogen, bezogen auf Gesamtanthraglykoside, bei einer Bestimmung in Laugengemisch annähernd dieselben wie bei einer Bestimmung in Natronlauge. Die Abweichung beträgt im Mittel bei Faulbaumrinde ± 0,5%, bei Rhabarber ± 0,1% und bei Rhabarberextrakt ± 0,6%.

Die Extinktionsabnahme der Hydroxyanthrachinone als Reinsubstanzen liegt bei 30 Prozent. Abweichende Werte wurden

nur bei Frangulaemodin erhalten, das keine Extinktionszunahme in Laugengemisch zeigte. Dies muß auf die zusätzliche Hydroxylgruppe am C-3 zurückgeführt werden.

Da der Zusatz von Ammoniak zur Erzielung einer größeren Stabilität der alkalischen Lösung eingeführt worden war, wurde bei einer Gehaltsbestimmung von Faulbaumrinde mit Laugengemisch und mit Natronlauge die Stabilität dieser alkalischen Lösungen miteinander verglichen. Es wurde festgestellt, daß der Zusatz von 2% Ammoniak die Stabilität der alkalischen Lösung innerhalb des Zeitraums einer photometrischen Bestimmung nicht beeinflußt.

Der Zusatz von Ammoniak bringt für die Gehaltsbestimmung des Arzneibuchs keinen Vorteil. Die Bestimmungen können ebensogut mit 5prozentiger Natronlauge ohne Ammoniak durchgeführt werden, nur ist dann auch die Eichkurve zu ändern. Die Bestimmungen mit Natronlauge ohne Ammoniakzusatz haben den Vorteil der geringeren Schwankung der Extinktionswerte.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Absorptionsspektren im sichtbaren und UV-Bereich wurden in Methanol p.a. aufgenommen. Spektralphotometer PMQ II, Carl Zeiss.

Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen gemessen; IR-Spektralphotometer Beckman IR 8.

Für die Dünnschichtchromatogramme wurde Kieslegel G und Kieselgel HF_{254} Merck verwendet. Es wurde eine halbe Stunde bei 110° aktiviert.

Fließmittel: A: Benzol/Methanol 4 : 1
B: Ammoniak/Isopropanol/Chloroform 5 : 75 : 45
C: Chloroform p.a. (1% Äthanol)
D: Benzol/Methanol 9 : 1

Die Molekulargewichte wurden mit dem Dampfdruckosmometer nach Knauer bestimmt (Lösungsmittel Chloroform).

Die Elementaranalysen wurden teils im Mikroanalytischen Labor Ilse Beetz, Kronach, teils im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Die Massenspektren wurden in einem AEI-Gerät Typ MS 9 bei 70 eV aufgenommen.

Darstellung der Substanz I aus Frangulaemodin

100 mg rohes Frangulaemodin (Verunreinigung Chrysophanol) wurden mit 20 ml Laugengemisch DAB 7 im siedenden Wasserbad eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde mit 6 n Schwefelsäure auf pH 3 - 4 gebracht. Es fiel ein leuchtend roter, voluminöser Niederschlag aus. Die gesamte Lösung wurde in einen Scheidetrichter überführt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther war zunächst gelb gefärbt vom Emodin und wurde später schwach rosa. Gesamtverbrauch an Äther 600 ml. Die wäßrige Lösung wurde anfangs mit Amylalkohol ausgeschüttelt, später mit Isobutanol, das sich leichter entfernen ließ. Nach dreimaligem Ausschütteln mit jeweils 150 ml Isobutanol blieb die wäßrige Lösung farblos, die rote Farbe ging vollständig in den Alkohol über. Die Isobutanollösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der hellrote Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft.
Schmp.: 330°
Die Substanz I wurde bei 150° über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

Laugengemisch DAB 7

Gehalt: 5% NaOH und 2% NH_3

5,0 g NaOH werden in 50 ml Wasser gelöst. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit 20 ml 6 n Ammoniaklösung versetzt und mit Wasser zu 100 ml verdünnt.

Darstellung des Isoskyrins[48)]

a) 0,3 g Frangulaemodin, 1,0 g Silberoxid und 40 ml Äthanol wurden 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Silberoxid wird

---

48) Tesuro Ikekawa, Chem.pharmac.Bull. (Tokyo) 11, 749 (1963)

abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde an einer $CaHPO_4$-Säule chromatographiert.
Benzol - Aceton 10 : 1 als Eluent für Emodin.
Ausbeute: 230 mg
Elution mit Essigester für Isoskyrin: Keine Ausbeute
Säulenlänge: 30 cm; Ø 2 cm

b) 500 mg Frangulaemodin wurden in 100 ml 0,1 n NaOH gelöst und unter Einleiten von Sauerstoff 50 Std. am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der ausfallende Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet.

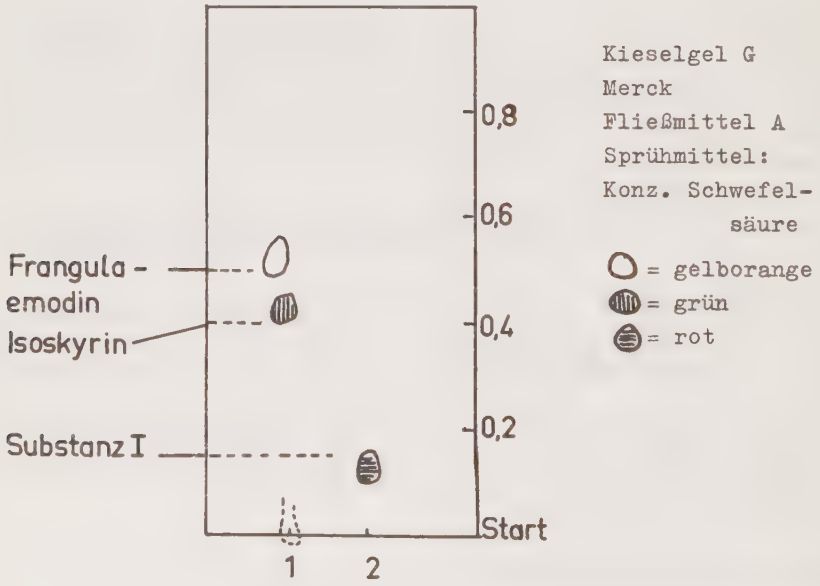


Abb. 17: DC Isoskyrinansatz b
1. Substanz I aus Emodin
2. Isoskyrinansatz

Versuch der reduktiven Spaltung der Substanz I[48)]

15 mg Substanz I wurden in 0,1 n NaOH gelöst und ungefähr 15 mg Natriumdithionit zugefügt. Die Mischung wurde im siedenden Wasserbad 30 Min. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Ein DC der Ätherlösung und des Niederschlags zeigte, daß keine Spaltung erfolgt war.

Acetylierungsversuche[49)]

In einem Rundkolben mit Schliff und Kühler wurde etwa 0,1 g Substanz mit einem Uberschuß an Acetanhydrid und frisch geschmolzenem Natriumacetat (etwa 1/10 des Anhydrids) unter Rückfluß eine Std. am Kochen gehalten. Als Lösungsmittel wurde wasserfreies Pyridin verwendet. Nach beendetem Erhitzen ließ man handwarm abkühlen, fügte das etwa 10-fache Volumen dest. Wasser hinzu. Innerhalb einer Stunde fielen grünschwarze Flocken aus. Die Acetylierungsversuche wurden wiederholt mit gleichen Ergebnissen bei Raumtemperatur (3 Std., 24 Std., 4 Tage) und bei einer Temperatur von 50°, 100° und 120°.

Acylierung nach Einhorn[50)]

Die Substanz wurde mit der 5 - 10fachen Menge an Pyridin versetzt und unter Kühlung Acetylchlorid in Chloroform (1 : 1) tropfenweise zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort dunkel. Es wurde mehrere Stunden im Kältebad und anschließend 10 - 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde in die zehnfache Menge Wasser eingegossen. Es entstand ein schwarzes schmieriges Produkt.

---

49) Houben-Weyl: Analytische Methoden II S. 331

50) A.Einhorn und F.Hollandt, Liebigs Ann.Chem. 301, 95 (1898)

Versuch, das Acetylierungsprodukt des Istizinketimins zu trennen

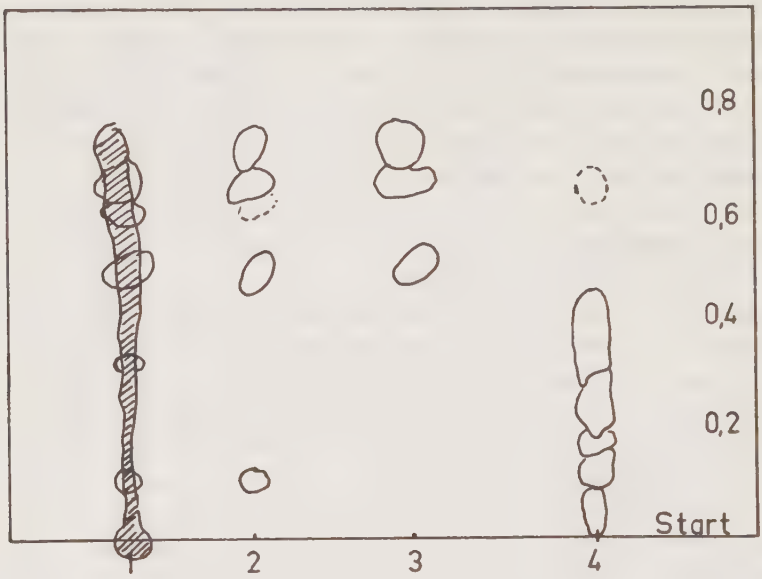


Abb. 18: DC des Acetylierungsproduktes des Istizinketimins

Fließmittel A, Kieselgel G Platten
//// = braun

1. Acetylierungsprodukt des Istizinketimins
2. Ätherauszug
3. Ätherauszug mit Lauge ausgeschüttelt
4. Ätherauszug von 3) mit Fließmittel Chloroform

Das getrocknete schwarze Umsetzungsprodukt der Acetylierung (1) wurde mit Essigester auf einer Glasfritte ausgewaschen. Zurück blieben Istizinketimin und die schwarzgrüne Substanz vom Start. Die grüne, nahezu unlösliche Substanz hatte einen Schmelzpunkt höher als 350°. Sie wurde nicht weiter untersucht. Der Essigester wurde abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgeschwemmt und angesäuert. Nach dem Ausschütteln

mit Äther wurde der braune Äther zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Das DC des Ätherauszugs (2) zeigte, daß der braune Streifen und die Substanz vom Start verschwunden waren. Da die Ätherlösung noch Ketimin enthielt, wurde zweimal mit 20 ml n NaOH ausgeschüttelt und anschließend mit 50 ml Wasser. Das DC des Äthers (3) zeigte jetzt im Fließmittel A noch 3 Flecke, die sich mit Chloroform als Fließmittel weiter auftrennten (4).

Darstellung von Substanz II

230 mg reines Istizin^{R} wurden mit 30 ml Laugengemisch versetzt und eine halbe Stunde im Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 6 n Schwefelsäure angesäuert, der Niederschlag auf einer Glasfritte gesammelt und mit 500 ml Wasser gewaschen. Mit 1,5 l Äther wurde das nicht umgesetzte Istizin herausgewaschen und die Substanz über P_2O_5 bei 100° im Vakuum getrocknet.
Hellrote Substanz: Schmp.: 330°
Ausbeute 183 mg
50 mg dieser hellroten Substanz wurden aus viel Alkohol umgefällt. Der Niederschlag 20 Std. bei 100° i.Vak. über P_2O_5 getrocknet.
Dunkelrote, amorphe Substanz: Schmp.: 330°
Ausbeute: 25,3 mg
Die umgefällte Substanz wurde in wenig konz. Schwefelsäure gelöst und die Lösung in 5 ml Eiswasser eingerührt. Der ausfallende Niederschlag wurde mit 500 ml Wasser gewaschen und erneut aus Methanol umkristallisiert. Nach einigen Tagen fielen winzige, rotbraune Nädelchen aus. Diese wurden abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und bei 100° i.Vak. getrocknet.

$C_{14}H_9NO_3$ (239,2)	Ber.:	C 70,22	H 3,76	N 5,86	O 20,16
	Gef.:	C 70,48	H 3,81	N 5,70	O 20,10
					O = Rest zu 100%

Reinigung von Istizin^{R}

Istizin wurde zweimal aus Eisessig und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Anschließend im Vakuum sublimiert.

Schmp.: 186-194° Lit.: 193-197°

$C_{14}H_8O_4$ (240,2)	Ber.:	C 70,00	H 3,36	O 26,64
	Gef.:	C 69,18	H 3,33	O 27,49 (Rest zu 100%)

Reinigung von Frangulaemodin

Die stark verunreinigte Ausgangssubstanz wurde über präp. DC gereinigt.
Zwei Platten (50 x 20 cm) wurden mit Kieselgel HF_{254} Merck (120 g/240 ml Wasser) beschichtet. Schichtdicke: 1,5 mm. Die Platten wurden über Nacht staubfrei an der Luft getrocknet, anschließend langsam im Trockenschrank auf 100° erwärmt (3 Std.) und im Laufe einer Stunde langsam abkühlen lassen. 200 mg Substanz gelöst in Methanol wurden bandförmig aufgetragen und mit dem Fließmittel Ligroin/Chloroform (1 : 4) aufgetrennt. Auf den gut getrockneten Platten wurde die Bande des Emodins unter dem UV-Licht markiert und abgeschabt. Im Soxhlet wurde mit 250 ml Methanol extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 13% Schmp.: 253°, Lit.: 256-257°

Reinigung von Frangulaemodin (mit Chrysophanol verunreinigt)

Reinigung über Säulenchromatographie
Adsorbens: Kieselgel Merck 0,2 - 0,5 mm
Säulenlänge: 40 cm; Ø 3 cm
Substanzmenge: 0,5 g
Elutionsmittel für Chrysophanol (gelbe Bande) und Emodin (orange Bande) Chloroform z.A. Merck
Umkristallisation aus Äthanol
Ausbeute: 33% Emodin
Schmp.: 254°, Lit.: 256-257°

$C_{15}H_{10}O_5$ (270,2) Ber.: C 66,93 H 4,13 O 28,94
Gef.: C 66,67 H 3,73 O 29,60 (Rest zu 100%)

Reinigung von Aloeemodin

Aloeemodin (Schmp. des roten Rohproduktes 216-219°) wurde über Säulenchromatographie gereinigt.
Adsorbens: Kieselgel Merck 0,2 - 0,5 mm
Säulenlänge: 30 cm; Ø 2 cm
Elution mit Chloroform. Anschließend zweimal aus Toluol umkristallisiert.
Kleine, orange Nadeln. Schmp.: 223-225°, Lit.: 223-225°

$C_{15}H_{10}O_5$ (270,2) Ber.: C 66,67 H 3,73 O 29,60
Gef.: C 64,22 H 3,78 O 32,00 (Rest zu 100%)

Darstellung von Istizin-9-monoimin[51)]

360 mg reines Istizin wurden mit 36 ml ammoniakalischer Methanollösung in einem zugeschmolzenen Glasrohr 12 Std. lang auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von evtl. nicht umgesetzter Substanz abfiltriert und das Imin durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten. Das Imin wurde aus einer großen Menge Methanol umkristallisiert. Die rötlichbraunen, winzigen Kristalle enthielten noch Alkohol und wurden zur Analyse 20 Std. über P_2O_5 bei 100° i.Vak. getrocknet.
Ausbeute: 69,2% d.Th., Lit.: 70,2%
Schmp.: 350°, Lit.: 350°

$C_{14}H_9NO_3$ (239,2) Ber.: N 5,86 Gef.: N 6,2; 6,4

Darstellung der ammoniakalischen Methanollösung

Gasförmiges Ammoniak wurde über festes KOH gereinigt und unter Kühlung in 80 ml Methanol p.a. eingeleitet, bis die Volumzunahme 20 ml betrug.

---

51) Alexander Müller: Acta Chim.Sci.Hung. 58, 462 (1968)

Versuche zur Verätherung des Istizinketimins mit Dimethylsulfat[52)]

Das Phenol wurde mit 1.25 Mol Kaliumhydroxid (10proz. Lösung) pro OH-Gruppe und 1 Mol Dimethylsulfat pro zu verätherndr Gruppe unter Rühren und Wasserkühlung umgesetzt. Dann wurde 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt um überschüssiges Dimethylsulfat zu entfernen. Um die partiell verätherten Phenole zu entfernen, wurde die Reaktionslösung zunächst alkalisch gemacht und ausgeäthert. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung fiel jedoch nur die nicht umgesetzte Ausgangsverbindung aus.
Die Umsetzung wurde wiederholt unter Verwendung von stärkerer Lauge (40%). Es wurde zum Sieden erhitzt und vom Rückstand abfiltriert. Mit Dimethylsulfat in der Kälte geschüttelt und anschließend eine halbe Std. am Wasserbad erhitzt. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Lösung fiel ein gelber Niederschlag aus.
Schmp.: 194°
Schmp. von Monomethylistizin: 194°
Bestätigung durch dc Vergleich.

Abhängigkeit der Bildung der Substanz I von der Laugenkonzentration

Jeweils 25 mg Frangulaemodin wurden eine halbe Stunde am Rückfluß im Wasserbad erhitzt und der Niederschlag nach dem Ansäuern ausgewaschen und chromatographiert.
Kieselgel G Merck. Fließmittel A

0,1 n NaOH: Keine Umsetzung
1 n NaOH: " "
2,4 n NaOH: " " (gleiche Stärke wie Laugengemisch)
Laugengemisch: Umsetzung erfolgte
6 n NH_3-lösung: Umsetzung erfolgte

---

52) Organicum, 6.Auflage 1967 S. 186

Benzoylierung des Istizinketimins

0,25 g Substanz wurden in 20 ml Pyridin aufgeschwemmt und im Verlauf einer Stunde 2 ml Benzoylchlorid (Überschuß) tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die dunkelrote Farbe allmählich in orange überging. Die Lösung wurde in 200 ml Wasser eingegossen und der Niederschlag abgesaugt. Die gelben Kristalle wurden mit Methanol und Äther nachgewaschen und in wenig heißem Chloroform gelöst und filtriert. Die Lösung wurde mit der doppelten Menge Äther versetzt und die ausfallenden Kristalle bei 70° im Vakuum 24 Std. getrocknet.
Ausbeute: 0,24 g = 41,5% d.Th.
Schmp.: 196° Zers.

$C_{35}H_{21}NO_6$ (551,6) Ber.: C 76,14 H 3,82 N 2,53 O 17,40
Gef.: C 75,40 H 3,80 N 2,80 O 18,00

Molekulargewicht osmometrisch in Chloroform: 547,6

Partielle Hydrolyse des Istizinketimintribenzoats[17)]

0,1 g des Tribenzoats wurden mit 7 ml konz. Ameisensäure (98%) versetzt. Die gelbe Mischung wurde nach 20 Min. Erhitzen klar und färbte sich orange. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung fielen Kristalle aus, die aus Äthanol 96% umkristallisiert wurden.
Hellgelbe Kristalle: Istizindibenzoat
Ausbeute: 30 mg = 37% d.Th. Schmp.: 208° (gelbe Schmelze)

$C_{28}H_{16}O_8$ (448,4) Ber.: C 74,93 H 3,56 O 21,51
Gef.: C 75,05 H 3,45 O 21,50 (Rest zu 100%)

Molekulargewicht osmometrisch in Chloroform: 453,6
" massenspektr.: 448

Istizindibenzoat

0,5 g Istizin wurden mit 20 ml Pyridin und 3 ml Benzoylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und der Niederschlag abgesaugt. Die blaßgelben Kristalle wurden mit Methanol und Äther nachgewaschen.
Ausbeute: 0,85 g = 91,5% d.Th.
Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Chloroform entstanden lange, gelbe Nadeln.
Ausbeute: 0,73 g = 79% d.Th. Schmp.: 208-210°

$C_{28}H_{16}O_6$ (448,4) Ber.: C 74,93 H 3,56 O 21,51
Gef.: C 74,25 H 3,85 O 21,90 (Rest zu 100%)

Das Molekulargewicht osmometrisch in Chloroform bestimmt ergab: 433,2
Massenspektrometr.: 448

Gehaltsbestimmung von Faulbaumrinde nach DAB 7

50 mg gepulverte Droge, genau gewogen, werden mit 7,5 ml Essigsäure 15 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden durch den Kühler 30 ml Äther hinzugegeben; das Gemisch wird 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird durch einen kleinen Wattebausch in einen 300 ml Scheidetrichter filtriert. Mit 10 ml Äther wird nachgewaschen; Rückstand und Wattebausch werden ein zweites Mal mit 30 ml Äther 10 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die nach dem Filtrieren durch einen neuen Wattebausch vereinigten Äther-Essigsäure-Lösungen werden mit 25 ml 6 n Natronlauge und 25 ml ammoniakalischer Natronlauge unterschichtet und unter Kühlen mit fließendem Wasser vorsichtig umgeschwenkt. Die rote, wäßrige Phase wird nach 5 Minuten von der Ätherschicht getrennt und der Äther noch zweimal mit je 20 ml ammoniakalischer Natronlauge ausgeschüttelt, wobei man jedesmal 5 Minuten lang absetzen läßt. Die vereinigten alkalischen Lösungen werden in einem 100 ml Meßkolben mit ammoniakalischer Natronlauge aufgefüllt. Man gießt die Lösung in einen 200 ml Jodzahlkolben, verbindet mit einem Rückflußkühler und erhitzt 30 Minuten lang auf dem Wasserbad. Dann läßt man 30 Minuten lang erkalten, stellt mit 6 n Ammoniaklösung auf das ursprüngliche Gewicht ein und mißt die Extinktion der nicht filtrierten, klaren, roten Lösung bei 525 nm in 1 cm Küvetten gegen Wasser.

Die Extinktion muß, berechnet auf 50,0 mg Droge, mindestens 0.685 betragen, entsprechend einem Mindestgehalt von 4,5% Gesamtanthraglykosiden, berechnet als 1.8-Dihydroxyanthrachinon.

Gehaltsbestimmung von Rhabarber nach DAB 7

Die Gehaltsbestimmung erfolgt in gleicher Weise wie bei Faulbaumrinde. Einwaage: 50,0 mg Droge. Extinktion mindestens 0.685, entsprechend einem Mindestgehalt von 4,5% Gesamtanthraglykosiden.

Gehaltsbestimmung von Rhabarberextrakt nach DAB 7

Ausführung der Bestimmung wie bei Rhabarber. Einwaage 20,0 mg Droge. Die Extinktion muß, berechnet auf 20,0 mg Extrakt, mindestens 0.610 betragen, entsprechend einem Mindestgehalt von 10,0% Gesamtanthraglykosiden, berechnet als 1.8-Dihydroxyanthrachinon.

Eichkurve mit 1.8-Dihydroxyanthrachinon

50,0 mg 1.8-Dihydroxyanthrachinon wurden zu 100 ml in Eisessig gelöst. Von dieser Stammlösung wurden bestimmte Anteile entnommen, mit Eisessig zu 3 ml ergänzt und unter Kühlung (20°) mit Laugengemisch DAB 7 auf 100 ml verdünnt. Die Extinktion wurde bei 525 nm gemessen.[53)]

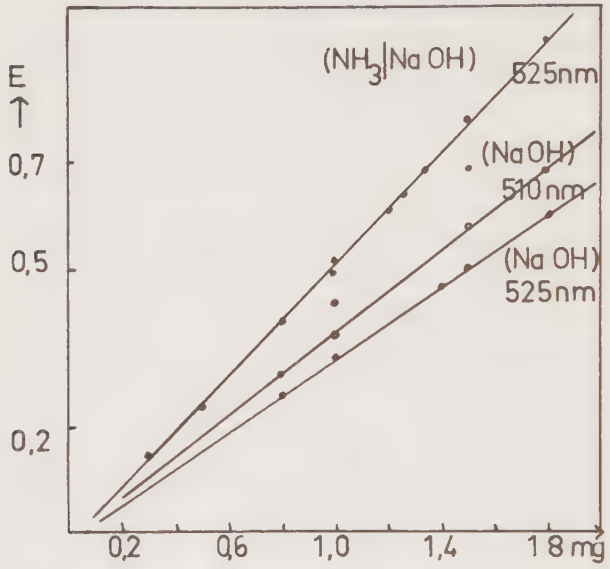


Abb. 19: Eichkurve des 1.8-Dihydroxyanthrachinons in Laugengemisch bei 525 nm und in 2 n Natronlauge bei 510 nm und 525 nm

Der Umrechnungsfaktor für:
Glykosid : Aglucon = 402,3 : 240,2 = 1,67

---

53) H.Auterhoff und R.Sachdev, Dtsch.Apotheker-Ztg. 102, 921 (1962)

Gehaltsbestimmungen:

Vergleich der Werte in Laugengemisch und in Natronlauge bei 525 nm und 510 nm (Maximum!).

Einwaage jeweils 50,0 mg gepulverte Droge.

Faulbaumrinde

$NaOH/NH_3$	NaOH	NaOH
E_{525} (Mittelwerte)	E_{525} (Eichkurve NaOH 525 nm)	E_{510} (Eichkurve NaOH 510 nm)
0.726	0.532	0.580
0.608	0.532	0.580
0.710	0.559	
0.678 Mittelwert	0.541 Mittelwert	0.580
Mittlerer Fehler des Mittelwerts:		
F_M = 0.043	F_M = 0.009	F_M = 0
E = 0.678 ± 0.04	E = 0.541 ± 0.009	E = 0.580 ± 0.0
Schwankung der Extinktion:		
± 6,3%	± 1,7%	0%
Gehalt:		
4,5% ± 0,3	5,4% ± 0,001	5,0% ± 0

Rhabarber

0.960	0.630	0.672
0.902	0.635	0.695
0.865	0.650	
	0.650	
0.909 Mittelwert	0.641	0.684
Mittlerer Fehler des Mittelwerts:		
F_M = 0.027	F_M = 0.005	F_M = 0.011
E = 0.909 ± 0.027	E = 0.641 ± 0.005	E = 0.684 ± 0.011
Schwankung der Extinktion:		
± 3%	± 0,8%	± 1,4%
Gehalt:		
6,1% ± 0,1	6,4% ± 0,05	6,0% ± 0,09

Rhabarberextrakt

$NaOH/NH_3$	NaOH (Eichkurve NaOH 525 nm)	NaOH (Eichkurve NaOH 510 nm)
E_{525}	E_{525}	E_{510}
0.405	0.325	0.343
0.450	0.328	0.345
0.515	0.347	0.363
	0.342	0.360
0.457 Mittelwert	0.337	0.355
Mittlerer Fehler des Mittelwerts:		
F_M = 0.031	F_M = 0.006	F_M = 0.005
E = 0.457 ± 0.031	E = 0.337 ± 0.006	E = 0.355 ± 0.005
Schwankung der Extinktion:		
± 7%	± 2%	± 1,4%
Gehalt:		
7,4% ± 0,5	8,5% ± 0,1	8,0% ± 0,1

L e b e n s l a u f

Am 19.Dezember 1944 wurde ich, Sigrid Gedeon, als Tochter des Chemikers Dr.Josef Gedeon und seiner Ehefrau Sylvia, geb.Boresch, in Tetschen-Bodenbach/CSSR geboren.

1950-51 besuchte ich die Volksschule in Kempten, 1951-1954 den "Convent of Jesus and Mary" in Poona/Indien. 1954 trat ich in die Mädchenoberschule in Kempten ein und wechselte dann auf das Ellenrieder-Gymnasium in Konstanz über, wo ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Tiergarten-Apotheke in Konstanz bestand ich 1965 die Pharmazeutische Vorprüfung in Freiburg.

Das Pharmaziestudium begann ich im Wintersemester 1965/66 an der Universität in Tübingen und beendete es dort mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen im Oktober 1968.

Im November 1968 begann ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr.H.Auterhoff im Pharmazeutisch-chemischen Institut mit der Dissertation über "Ketimine aus Hydroxyanthrachinonen", die ich im Sommersemester 1970 abschloß.

Ab Januar 1969 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig und ab April 1970 als Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Professor Dr.H.Auterhoff - die Damen und Herren Professoren und Dozenten E.Graf, H.Möhrle, F.Moll (Pharmazie);M.Hanack, E.Müller, W.Rüdorff (Chemie); E.Bünning,A.Grahle, K.Mägdefrau (Botanik); K.Hummel, E.Reinhard (Pharmakognosie); R.E.Bader (Hygiene); H.Krüger (Physik).